

PCTORGANISATION MONDIALE
Bure

WO 9602237A1

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DI

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/20		A1	(43) Date de publication internationale: 1er février 1996 (01.02.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00947 (22) Date de dépôt international: 13 juillet 1995 (13.07.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/08811 15 juillet 1994 (15.07.94) FR (71)(72) Déposant et inventeur: VACHER, Dominique [FR/FR]; Parc de Sophia Antipolis, Les Trois Moulins, 280, rue de Goa, F-06600 Antibes (FR). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 85, rue Anatole-France, F-92300 Levallois-Perret (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING DRY PHARMACEUTICALS CAPABLE OF VIRTUALLY INSTANTANEOUS DISINTEGRATION, AND RESULTING PHARMACEUTICALS (54) Titre: NOUVEAU PROCEDE DE REALISATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES SECHES A DELITEMENT QUASIMENT INSTANTANE ET LES FORMES PHARMACEUTIQUES AINSI REALISEES (57) Abstract <p>A method for preparing solid pharmaceuticals capable of virtually instantaneous disintegration for use in chemotherapy, wherein one or more active principles previously coated with a binder are mixed with a cellulose expanding agent and one or more water-soluble diluents before powder compression. Solid pharmaceuticals may thus be prepared.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique. Elle a plus particulièrement pour objet un procédé de réalisation de formes pharmaceutiques solides à délitement quasi-instantané dans lequel le ou les principes actifs préalablement enrobés dans un agent liant sont mélangés à un agent gonflant du type cellulosique et à un ou plusieurs agents diluants hydrosolubles préalablement à la compression des poudres. Réalisation de formes pharmaceutiques solides.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Bésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**NOUVEAU PROCÉDE DE REALISATION DE
FORMES PHARMACEUTIQUES SECHES A DELITEMENT QUASIMENT
INSTANTANE ET LES FORMES PHARMACEUTIQUES AINSI REALISEES**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et notamment au domaine de la pharmacie galénique.

Elle a plus particulièrement pour objet un procédé de réalisation de formes galéniques sèches notamment comprimées, susceptibles de se dissoudre dans un laps de temps très court, sinon instantanément.

10

Elle a spécifiquement pour objet un procédé de réalisation de formes pharmaceutiques solides résultant d'une compression de poudres, et en particulier, de comprimés, de tablettes, de pastilles ou de dragées, dans lequel le ou les principes actifs, préalablement enrobés dans un agent liant, sont mélangés à un agent gonflant du type cellulosique et à un ou plusieurs agents diluants hydrosolubles, de sorte que la forme pharmaceutique se délite au contact de l'eau ou des liquides biologiques comme la salive, d'une manière pratiquement instantanée.

15

20 Un comprimé est une forme galénique administrable par voie orale soit en vue d'un traitement local de la sphère bucco-pharyngée, soit en vue d'un traitement systémique après absorption des substances pharmacologiquement actives.

25

Si avaler des comprimés, bien que quelque fois peu aisé lorsque les comprimés sont gros, ou mal commode, lorsque leur forme s'y prête mal, ne pose pas, en principe, de problème majeur chez l'adulte en bonne santé, il n'en va pas de même pour le nourrisson et l'enfant.

30

En effet, il est toujours délicat d'administrer un médicament par voie orale chez un nourrisson et d'avoir la connaissance précise de la dose effectivement ingérée. Il arrive que l'enfant recrache une partie du produit lorsque celui-ci est administré directement ou qu'il n'absorbe pas l'intégralité de la quantité de substance, mise dans le biberon. L'enfant reçoit donc un traitement sous-dosé.

35

A l'inverse, la mère peut être amenée à augmenter la fréquence d'administration pour compenser les pertes de produit, et l'enfant peut alors recevoir un surdosage.

Dans tous les cas, ces difficultés d'administration entraînent un ralentissement, voire même une suppression du traitement, ce qui n'est pas toujours souhaitable, comme c'est le cas par exemple pour un traitement par les antibiotiques qui doit s'effectuer pendant un délai minimum.

5

Ces conditions d'administration, difficiles chez le nourrisson, peuvent être retrouvées dans certains cas chez l'adulte où la déglutition est rendue difficile soit du fait de l'âge du sujet, soit du fait de son état de santé (traumatisme facial, cancer de la sphère bucco-pharyngée, mauvais état de la dentition ...).

10

Un des moyens connus pour tenter de résoudre ces problèmes de déglutition consiste à déliter et à dissoudre, préalablement, le comprimé dans de l'eau, puis à ingérer le médicament sous sa forme dissoute.

15

C'est ainsi qu'il existe actuellement des comprimés effervescents dans lesquels l'excipient comprend de l'acide citrique et du bicarbonate de sodium qui réagissent ensemble, en présence d'eau pour produire du gaz carbonique et provoquent, ainsi le délitement du comprimé et la dissolution, plus ou moins complète, du principe actif et de l'excipient.

20

La solution aqueuse gazeuse ainsi obtenue a un goût très inhabituel pour l'enfant, soit acide, soit franchement alcalin, ce qui conduit celui-ci à en refuser l'ingestion. En outre, le temps de délitement du comprimé est relativement long (environ 2 mn).

25

Il faut signaler également que certains principes actifs ne se prêtent pas à une dissolution préalable extra corporelle.

On connaît, par ailleurs, des comprimés à délitement rapide qui, pour parvenir à ce but, contiennent proportionnellement de grandes quantités d'excipient par rapport aux quantités de principe actif présent.

30

Ceci a pour conséquence directe que de tels comprimés ont des tailles importantes, ce qui ne facilite pas leur administration, sous forme solide, par voie orale.

35

L'invention définie dans le brevet français antérieur 2.638.971, au nom du Demandeur visait à remédier à ces inconvénients en fournissant un comprimé à délitement et/ou dissolution rapide du type constitué par au moins un principe actif et par un excipient qui soit de petite taille et qui soit administrable par voie orale

sous forme solide et de façon précisément dosée, à des sujets dont la déglutition est difficile et, notamment, à des nourrissons.

5 A cet effet, le comprimé à délitement et dissolution quasi-instantané qu'elle concernait était caractérisé par le fait que l'excipient comprenait essentiellement un composé macromoléculaire polyosidique réticulé et un agent gonflant.

10 Après de nombreux essais, le Demandeur avait ainsi constaté, de manière surprenante, qu'il existait une synergie d'activité entre le composé macromoléculaire polyosidique et l'agent gonflant dans les phénomènes de délitement et de dissolution.

15 Le comprimé ainsi obtenu possédait la propriété de se déliter et de se dissoudre en un temps extrêmement court d'environ 30 secondes, et ceci à l'intérieur même de la cavité buccale, en utilisant exclusivement le liquide présent localement pour réaliser ce changement d'état.

20 Il permettait selon ce brevet, d'administrer facilement aux nourrissons, la quantité exacte de médicament prescrite.

25 Néanmoins, les exemples fournis dans ce brevet, à titre d'illustration de l'invention, montraient que ce procédé ne pouvait être appliqué qu'à la réalisation de comprimés de très petite taille et ne renfermant qu'une quantité faible de principe actif. C'est ainsi que des comprimés renfermant 50 mg d'aspirine comme décrit dans ce brevet, ne peuvent être destinés qu'à des sujets extrêmement jeunes puisque la posologie usuelle journalière d'aspirine est de 25 à 50 mg/kg sans dépasser 80 mg/kg pour des enfants de 0 à 30 mois.

30 Une telle formulation laisserait donc supposer une administration d'un nombre considérable de comprimés.

35 La présente invention vise à améliorer la solution du problème technique défini dans le brevet français 2.638.971 mais imparfaitement résolu, en permettant une relative généralisation du principe actif dont l'administration est envisagée quelque soit la saveur ou le degré de solubilité du principe actif et en n'étant pas lié par le problème de la taille et du poids du comprimé ainsi réalisé, en raison de son très facile délitement au contact de la salive.

Les essais effectués par le demandeur ont montré que des comprimés à délitement quasi-instantané pouvaient être réalisés par une technique différente de celle définie dans le brevet 2.638.971. Pour ce faire, le principe actif est au préalable enrobé dans un excipient hydrodispersible et notamment par un agent liant du type
5 alcoylcellulose, de façon à ce que chaque grain ou chaque cristal, après compression, soit aisément mouillé par les liquides aqueux comme par exemple, la salive. Ensuite, le principe actif enrobé est dispersé dans un diluant formé principalement d'un carboxyméthyl cellulose réticulée comme celle désignée sous la
10 dénomination Croscarmellose sodique où l'agent réticulant est l'acide monochloracétique, qui possède un fort pouvoir de gonflement, d'un polyol très soluble dans l'eau et d'un ou plusieurs agents diluants.

Dans cette matrice, l'agent diluant, de préférence la cellulose micro cristalline, remplit une autre fonction que celle définie dans le brevet français 2.638.971
15 antérieur. Elle n'agit pas comme agent de gonflement, ce qui paraît, de toute façon, inhabituel et même peut être douteux en raison de son insolubilité dans l'eau, mais simplement comme agent d'éclatement des comprimés.

Le polyol est choisi parmi les glucitols et les diglucitols comme le sorbitol, le
20 mannitol, le xylitol ou le lactitol.

On réalise ainsi une matrice de forme sèche, de désagrégation très rapide et où le polyol joue, en plus, un rôle d'agent de sapidité en dissimulant ou en enrobant la
25 saveur propre du principe actif. Ainsi, la quantité de principe actif et sa saveur propre, ne constituent plus un obstacle à l'administration et à la déglutition du médicament.

Parmi les principes actifs qu'il est possible d'incorporer aux formes pharmaceutiques sèches, selon l'invention, on pourra citer des médicaments antalgiques simples ou
30 mélangés comme l'aspirine, le paracétamol, l'ibuprofène, la codéine, le dextropropoxyphène, le benorilate, le glucuronamide, la phénacétine, l'éthobenzamide, la floctafénine, l'emorfazone, la noramidopyrine ainsi que les mélanges de deux ou plusieurs principes actifs comme le
35 dextropropoxyphène+paracétamol, l'aspirine+paracétamol, l'aspirine+paracétamol+codéine, l'ibuprofène+codéine, l'aspirine+caféine, l'aspirine+éphédrine, le glucuronamide+aspirine, le paracétamol+prométhazine ou l'aspirine+acétéamine.

On pourra également incorporer :

- 5 • des agents antispasmodiques comme l'atropine et son N-oxyde, la dihexyvérine, le bromure de N-butylhyoscine, le méthylsulfate de Tiemonium, le chlordiazépoxyde, le chlordiazepoxyde+bromure de clinidium, le bromure de pinaverium, l'oxyphencyclimine, le phloroglucinol, la camilophyline, la difémérine, la camilophyline+métamizole (sel de sodium),
- 10 • des agents anti-ischémiques comme la dihydroergotoxine, la dihydroergocryptine, la nicergoline, la trimétazidine, l'éburnamonine ou le naftidrofuryl,
- 15 • des agents décongestionnants comme les associations pseudoéphédrine+paracétamol, buzépide+cloanizine+noréphédrine, Triprolidine+ pseudoéphédrine+paracétamol,
- des agents nootropiques comme le Piracetam, l'Amiracetam ou l'Oxyracétam,
- 20 • des agents vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs comme la Nicardipine, la Nifédipine, la Nimodipine, la Nisoldipine et des produits analogues,
- des agents antihistaminiques comme la terfénadine, la loratidine ou la cétirizine
- 25 • des agents antibiotiques ou antibactériens comme la céfazoline, la tyrocidine, la gramicidine, la cefaloglycine, l'amipicilline, la sulfamicilline, l'amoxicilline ou les associations avec un inhibiteur de β -lactamase, les sulfamides comme le sulfaméthoxazole, les agents antibactériens comme la péfloxacin, la norfloxacin ou l'ofloxacin.
- 30 • des agents anti-migraineux comme la dihydroergotamine
- des agents anti-vertigineux comme la betahistine et ses sels
- des agents myorelaxants comme la chlormézanone
- 35

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter à cette réalisation particulière :

EXEMPLE I**Comprimé à dissolution instantanée à 500 mg de paracétamol.**

Composition :

5	Paracétamol enrobé par de l'éthyl cellulose correspondant à 500 g de paracétamol pur	540,5 g
	Aspartame	15 g
	Croscarmellose	90 g
	Arôme orange	20 g
10	Acide citrique	30 g
	Xylitol	100 g
	Cellulose microcristalline	99,5 g
	Stéarate de magnésium	5 g
	pour 1000 comprimés	

15

EXEMPLE II**Comprimés à dissolution instantanée à base de Trimétazidine**

Composition :

20	Trimétazidine (Chlorhydrate)	24,75 g
	Aspartame	2,80 g
	Croscarmellose sodique	90 g
	Arôme mandarine sur silice	20 g
	Acide citrique	15 g
25	Mannitol	200 g
	Cellulose cristalline commercialisée sous la marque AVICEL X100	100 g
	Stéarate de Magnésium	5 g
	pour 1000 comprimés	

30

EXEMPLE III**Comprimés à dissolution instantanée à base de Triprolidine et de pseudoéphédrine**

35	Chlorhydrate de Triprolidine	2,5 g
	Chlorhydrate de Pseudoéphédrine	50 g
	Paracétamol enrobé par de l'éthylcellulose correspondant à 300 g de paracétamol	325 g

	Croscarmellose sodique	105 g
	Arôme orange sur silice	20 g
	Acide citrique	25 g
	Mannitol	125 g
5	Cellulose microcristalline commercialisée sous la marque AVICEL X100	110 g
	Talc	4 g
	pour 1000 comprimés	

10 **EXEMPLE IV****Composés à dissolution instantanée à base de Triamphénicol**

	Thiamphénicol	250 g
	Croscarmellose sodique	105 g
15	Arôme caramel	5 g
	Mannitol	100 g
	Cellulose microcristalline	25 g
	Talc	25 g
	pour 1000 comprimés	

20

EXEMPLE V**Comprimés à dissolution instantanée à base de valproate de sodium**

	Acide valproïque sel de sodium	200 g
25	Croscarmellose sodique	100 g
	Arôme orange sur silice	5 g
	Mannitol	85 g
	Cellulose microcristalline	65 g
	Stéarate de magnésium	15 g
30	pour 1000 comprimés	

REVENDICATIONS

1. Un procédé de réalisation de formes pharmaceutiques solides résultant d'une compression de poudres, à délitement instantané, dans lequel le ou les principes
5 actifs préalablement enrobés dans un agent liant hydrodispersible, sont mélangés à un agent à fort pouvoir de gonflement du type cellulosique, à un polyol très soluble dans l'eau et à un ou plusieurs agents diluants.
2. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel l'agent liant hydrodispersible
10 est une alcoylcellulose.
3. Un procédé selon la revendication 1° ou la revendication 2° dans lequel l'agent liant hydrodispersible est l'éthylcellulose.
- 15 4. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel l'agent à fort pouvoir gonflant du type cellulosique est une carboxyméthylcellulose.
5. Un procédé selon la revendication 1° et la revendication 4° dans lequel la carboxyméthylcellulose est une carboxyméthylcellulose réticulée comme celle
20 réticulée par de l'acide monochloracétique.
6. Un procédé selon la revendication 1° caractérisé en ce que le polyol très soluble dans l'eau est choisi parmi les glucitols et les diglucitols.
- 25 7. Un procédé selon la revendication 1° ou la revendication 6° dans lequel le polyol est choisi dans le groupe constitué par le xylitol, le mannitol, le sorbitol et le lactitol.
8. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel l'agent diluant est la cellulose
30 microcristalline.
9. Un procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le principe actif continu dans la forme pharmaceutique solide est choisi dans le groupe constitué par les antalgiques, les agents antispasmodiques, les agents anti-
35 ischémiques, les agents décongestionnants, les agents nootropiques, les agents vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs, les agents antibiotiques ou antibactériens, les agents antimigraineux, les agents antivertigineux et les agents myorelaxants.

10. Un procédé selon la revendication 9° dans lequel l'antalgique est choisi dans le groupe formé de l'aspirine, du paracétamol, de l'ibuprofène, de la codéine, du dextropropoxyphène, du benorilate, du glucuronamide, de la floctafénine, de l'émodafazone et de la nor-amidopyrine ainsi que de leur mélange.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/FR 95/00947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 273 005 (ZYMA S.A.) 29 June 1988 see the whole document -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 1995

Date of mailing of the international search report

10. 10. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00947

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0273005	29-06-88	AU-B- 603624	22-11-90
		AU-A- 8182387	02-06-88
		JP-A- 63211224	02-09-88
		US-A- 4886669	12-12-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 95/00947

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 273 005 (ZYMA S.A.) 29 Juin 1988 voir le document en entier -----	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 Septembre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10. 10. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demi Internationale No

PCT/FR 95/00947

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0273005	29-06-88	AU-B- 603624	22-11-90
		AU-A- 8182387	02-06-88
		JP-A- 63211224	02-09-88
		US-A- 4886669	12-12-89
